

# 泛素特异性蛋白酶7在炎症性疾病中的研究进展

陈雪, 戴岳\*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年4月24日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

## 摘要

泛素特异性蛋白酶7 (USP7)通过调控关键蛋白的稳定性, 在细胞生命活动中扮演着重要角色。近年来的研究表明, USP7在炎症信号网络中亦发挥核心调节作用。本文系统综述USP7在多种炎症性疾病(炎症性肠病、脓毒症/急性肺损伤、心血管炎症、骨关节炎、急性胰腺炎、过敏性炎症等)中的作用与研究进展。尽管USP7小分子抑制剂在动物模型中显示出良好的抗炎效果, 但其底物谱的细胞特异性、抑制剂的选择性与安全性等问题仍是制约临床转化的主要因素。未来需进一步阐明USP7在炎症微环境中的调控机制, 以推动其成为有效的抗炎治疗靶点。

## 关键词

去泛素化酶, USP7, 炎症性疾病, 靶向治疗

# Research Progress of Ubiquitin-Specific Protease 7 in Inflammatory Diseases

Xue Chen, Yue Dai\*

School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: April 24, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 28, 2026

## Abstract

Ubiquitin-specific protease 7 (USP7) plays an essential role in cellular homeostasis by regulating the stability of numerous key proteins. Recent studies have increasingly recognized that USP7 also serves as a central modulator within inflammatory signaling networks. This review summarizes the current

\*通讯作者。

research progress regarding the functional roles of USP7 in a spectrum of inflammatory diseases, including inflammatory bowel disease, sepsis/acute lung injury, cardiovascular inflammation, osteoarthritis, acute pancreatitis, and allergic inflammation. Although small-molecule inhibitors targeting USP7 have demonstrated promising anti-inflammatory efficacy in animal models, the cell-type-specific substrate profile of USP7, together with concerns regarding the selectivity and long-term safety of current inhibitors, remains a major barrier to clinical translation. Further elucidation of the regulatory mechanisms of USP7 within the inflammatory microenvironment is therefore required to advance its development as an effective anti-inflammatory therapeutic target.

## Keywords

Deubiquitinating Enzyme, USP7, Inflammatory Disease, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

泛素-蛋白酶体系统通过调控蛋白质降解, 广泛参与细胞周期、凋亡及免疫应答等生理过程。作为该系统中负责移除泛素信号的执行者, 去泛素化酶(Deubiquitinating Enzymes, DUBs)的功能异常与多种疾病密切相关[1]。在人类基因组编码的近 100 种 DUBs 中, 泛素特异性蛋白酶 7 (Ubiquitin-Specific Protease 7 (USP7), 亦称 HAUSP), 是研究最为广泛的成员之一。USP7 通过特异性识别并切除底物蛋白上的泛素链, 防止底物蛋白被蛋白酶体降解, 从而调控 p53、MDM2、FOXO4 及 PTEN 等多种关键蛋白的稳定性[2]。早期研究主要聚焦于 USP7 在肿瘤发生发展中的调控功能, 近年来越来越多的证据表明, USP7 在炎症信号网络中扮演着不可或缺的角色[1]。本文旨在系统梳理 USP7 调控炎症反应的核心机制, 总结其在炎症性疾病中的研究现状, 并探讨靶向 USP7 的药物研发策略及面临的挑战, 为深入理解 USP7 的病理功能及开发靶向干预策略提供参考。

## 2. USP7 的结构与功能

USP7 是一种多结构域蛋白, 其 N 端含有一个 TRAF 样结构域, 主要负责识别含有 P/AxxS 基序的底物蛋白, 如 p53 和 MDM2; 中部为催化结构域, 呈现典型的“手掌-拇指-手指”右手型三维构象, 其活性中心由催化三联体 Cys223、His464 和 Asp481 组成; C 端则串联排列着 5 个泛素样(Ubiquitin-Like, UBL)结构域(UBL1~UBL5), 是 USP 家族中唯一含有 5 个 UBL 结构域的成员。单独的 USP7 催化结构域仅表现出微弱的催化活性, 其充分激活依赖于 C 端 UBL 结构域与催化结构域活化裂隙的结合, 从而稳定 USP7 的催化活性构象[3]。USP7 的底物谱极为广泛, 涵盖肿瘤抑制因子(如 p53、PTEN)、E3 泛素连接酶(如 MDM2)、转录因子、DNA 损伤修复蛋白及表观遗传调控因子等, 因此在细胞增殖与凋亡、DNA 损伤修复、表观遗传调控及免疫应答等诸多生物学过程中发挥关键的调控作用[4]。

## 3. USP7 在炎症性疾病中的作用

### 3.1. 炎症性肠病

炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)是一种慢性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病两种临床分型。IBD 的病因尚未完全阐明, 目前认为系遗传易感性、免疫应答失调及环境因素共同作用所致, 全球患病人数逾 500 万[5]。

在 UC 患者的结肠组织, USP7 介导的促氧化因子 AMBRA1 表达水平升高, 同时抑制保护性转录因子 NRF2 的蛋白表达, 从而加剧肠道氧化应激与炎症损伤。在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的实验性结肠炎小鼠模型中, USP7 特异性抑制剂 P5091 可显著抑制氧化应激反应, 呈现抗结肠炎效应[6]。最新研究发现, USP7 抑制剂 P005091 在体外及体内均能有效抑制 STING 信号通路及 I 型干扰素应答, 进而减轻 DSS 诱导的小鼠结肠炎, 提示其作为 STING 抑制剂在治疗自身免疫病及免疫性炎症方面具有广泛的应用前景[7]。此外, 炎症小体活化与 IBD 的发生发展密切相关[8]。有研究指出, USP7 可通过转录后调控机制促进 THP-1 巨噬细胞中炎症小体的激活; 应用 USP7 抑制剂 P22077 或在巨噬细胞特异性敲低 USP7 均可阻断 ASC 寡聚化及斑点形成, 抑制促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放, 进一步印证 USP7 抑制剂在抗结肠炎治疗中的潜在开发价值[9]。另一方面, 在 CD4<sup>+</sup> CD45RB<sup>high</sup> T 细胞过继转移诱导的小鼠结肠炎模型及体外研究中, USP7 可稳定转录因子 Foxp3 的蛋白水平, 增强调节性 T 细胞(Treg)的比例及免疫抑制功能[10], 而该效应几乎被 USP7 抑制剂逆转。从藤黄属植物中分离的化合物 Cambogin 能够促进 USP7 介导的 Foxp3 去泛素化, 增强 Treg 细胞介导的免疫应答, 从而减轻 DSS 诱导的结肠炎小鼠的肠道炎症[11]。上述研究表明, USP7 对 IBD 呈现出双向调节功能。

### 3.2. 脓毒症及急性肺损伤

脓毒症是由宿主对感染的失控应答所致的器官功能障碍综合征, 其引发的急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)是脓毒症常见且危重的并发症, 亦是导致患者死亡的主要原因之一[12]。在脂多糖(LPS)诱导的内皮细胞炎症模型及小鼠脓毒症模型中, USP7 表达水平显著上调, 而敲除 USP7 可明显提高脓毒症模型小鼠的存活率, 减轻肺部炎症反应及中性粒细胞胞外陷阱(NETs)形成, 并降低髓过氧化物酶水平。USP7 一方面通过稳定细胞间黏附分子-1(ICAM-1), 驱动脓毒症诱导的 NET 形成; 另一方面通过去泛素化稳定丙酮酸脱氢酶激酶 1 (PDK1), 激活 AKT/NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进 TNF- $\alpha$  产生并破坏内皮屏障完整性[12][13]。USP7 抑制剂 P22077 可通过促进 K48 连接的多泛素化介导肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 降解, 从而减轻脓毒症炎症反应及 ALI [14]。此外, USP7 还可通过去泛素化转化生长因子  $\beta$  受体 II (TGFB2)加剧脓毒症诱导的 ALI 相关炎症与氧化应激; TGFB2 系与脓毒症及 ALI 密切相关的标志分子, 联合应用小干扰 RNA 敲低 USP7 可抑制 TGFB2 表达, 缓解 LPS 诱导的人肺微血管内皮细胞损伤[15]。另有研究表明, USP7 可直接去泛素化 NF- $\kappa$ B 促进其活化, 进而增强 Toll 样受体及 TNF 受体介导的炎症信号转导, 参与脓毒症及 ALI 疾病进程[16]。

### 3.3. 心血管炎症

USP7 在多种心血管炎症相关疾病中表达上调, 并通过调控内皮-间质转化、炎症小体活化及心肌细胞凋亡等途径参与川崎病血管炎、脓毒症心肌损伤、心力衰竭及动脉粥样硬化等病理进程。川崎病是一种以系统性血管炎为特征的疾病, 是儿童期获得性心脏病最常见的原因之一。在白色念珠菌水溶物(CAWS)诱导的川崎病模型小鼠心脏 CD31<sup>+</sup>内皮细胞, 以及川崎病患者血清诱导的人冠状动脉内皮细胞(HACEC)中, USP7 表达水平均明显上调。USP7 通过与 SMAD2/3 蛋白相互作用, 抑制其 K48 连接泛素链介导的蛋白酶体降解, 增强 SMAD2/3 蛋白稳定性, 进而升高 p-SMAD2 水平并促进其核转位, 加剧心脏内皮-间质转化(EndoMT)、纤维化及炎症反应。腹腔注射 USP7 抑制剂 P22077 在川崎病模型小鼠中展现出显著的抗 EndoMT 及抗血管炎症效应[17]。USP7 可通过去泛素化上调 SOX9 表达, 后者结合 miR-96-5p 启动子区域并抑制其转录, 进而促进 NLRP3 炎症小体活化, 加重脓毒症诱导的心肌损伤及心肌细胞焦亡[18]。在心力衰竭患者及血管紧张素 II 诱导的心肌肥大模型小鼠的心脏组织中, USP7 表达均显著升高。腹腔注射 USP7 抑制剂 P22077 能够抑制 AKT/ERK 等多条信号通路, 减轻心肌肥厚、心肌纤维化、

炎症反应及氧化应激损伤[19]。另有研究显示, 缺氧条件下, miR-409-5p 表达下调导致 USP7 水平升高, 进而促进心肌细胞炎症与凋亡, 加重心肌缺血损伤, 该机制可能与心力衰竭的发生相关[20]。此外, 体内 USP7 敲低还可抑制 Zeste 同源蛋白 2 增强子(EZH2)的表达, 延缓 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化的进展[21]。

### 3.4. 骨关节炎

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以软骨侵蚀、滑膜炎症及慢性疼痛为特征的退行性关节疾病, 好发于中老年人群[22]。USP7 被证实在 OA 病理进程中发挥重要调控作用。在过氧化氢诱导的大鼠骨关节炎模型中, 膝关节软骨细胞中 USP7 表达显著升高。USP7 通过抑制 NOX4 的泛素-蛋白酶体降解促进活性氧(ROS)产生, 后者激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的生成和释放, 增强 GSDMD-N 依赖性细胞焦亡, 并诱导细胞外基质重塑, 从而驱动 OA 的关节破坏与炎症恶化。给予 USP7 抑制剂 P22027 可有效减轻大鼠关节损伤[23]。此外, USP7 敲低及 USP7 抑制剂 P5091 处理可抑制衰老小鼠骨髓来源巨噬细胞(BMDM)的炎症反应, 同时促进衰老小鼠骨髓间充质基质细胞(BMSCs)的成骨分化[24]。

### 3.5. 急性胰腺炎

急性胰腺炎(Acute Pancreatitis, AP)是一种以高发病率和高死亡率为特点的胰腺急性炎症性疾病, 其病程中常伴随多器官功能衰竭及全身炎症反应综合征的发生[25]。在重症急性胰腺炎患者胰腺组织及雨蛙素诱导的 AR42J 细胞模型中, USP7 异常高表达, USP7 通过抑制活化转录因子 4(ATF4)的降解促进细胞炎症损伤, 而 USP7 敲低可显著提高细胞存活率, 减轻 AP 细胞模型中炎症因子 IL-6、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  的分泌与细胞死亡[26]。在 AP 模型小鼠胰腺巨噬细胞中, USP7 表达亦显著上调, 敲低 USP7 可有效缓解 AP 病情, 表现为血清淀粉酶及脂肪酶活性降低、促炎因子表达减少。体内外实验均证实, USP7 敲低可促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化。机制上, USP7 通过介导丙酮酸激酶 M2(PKM2)的去泛素化调控 M1 型巨噬细胞的代谢重编程, 影响其磷酸化及核转位过程[27]。

### 3.6. 过敏性炎症

Th2 细胞过度激活所致的 2 型免疫应答是难治性过敏性疾病的病理基础。研究表明, USP7 可通过调控 IL-4 诱导的 STAT3 磷酸化, 影响 Th2 细胞分化过程中颗粒酶的表达。基因敲除 *Usp7* 或 *Gzma* 以及颗粒酶 B 的药物阻断均可减轻小鼠过敏性气道炎症[28]。此外, USP7 通过稳定赖氨酸特异性去甲基化酶 5A(KDM5A)促进 H3K4 去甲基化及 IL-4 转录, 从而驱动 Th2 极化及过敏性气道疾病的发生发展[29]。

### 3.7. 其他炎症性疾病

在小鼠牙周炎模型中, USP7 在受累组织中表达升高, 且牙周炎相关巨噬细胞及体外诱导的 M1 型巨噬细胞中 USP7 水平亦高于正常对照组。体内敲低 USP7 可抑制 M1 及 M2 型巨噬细胞极化。而使用 USP7 抑制剂则导致 M1 型巨噬细胞标志物表达及 p65 磷酸化水平降低, 同时伴随 M2 型标志物表达及 STAT6 磷酸化水平升高[30]。

在糖尿病足溃疡患者溃疡边缘组织及慢性难愈性伤口患者皮肤组织中, USP7 表达显著升高, 提示伤口局部 USP7 表达水平可能与愈合进程密切相关。巨噬细胞条件性敲除 USP7 可抑制 NF- $\kappa$ B 及 MAPK 信号通路, 促进巨噬细胞向抗炎表型极化, 降低促炎细胞因子水平, 并增强成纤维细胞在炎症环境中的迁移与增殖能力, 从而促进背部皮肤伤口感染模型小鼠的创面愈合[31][32]。

酒精相关性肝病(ALD)系由过量饮酒引起的常见慢性肝病, 其发病机制复杂。研究表明, RNF2 与 USP7 相互作用从而调控 PI3K/AKT 信号通路, 促进脂质积累及炎症反应。在 ALD 模型小鼠中敲减 USP7 或抑制 PI3K/AKT 信号通路可有效减轻脂质蓄积与炎症损伤, 降低疾病严重程度[33]。

此外, DNA 损伤应答异常可诱发基因组不稳定性及肿瘤形成。USP7 能够介导膜联蛋白 A1 (ANXA1) 的去泛素化, 使 ANXA1 蛋白在 Jurkat 细胞响应紫外线诱导的 DNA 损伤[34]。提示 ANXA1 在紫外线诱导 DNA 损伤中的剪切及损伤应答功能可能与 USP7 介导的 ANXA1 去泛素化密切相关。

## 4. 靶向 USP7 的药物研发: 抑制剂分类、脱靶效应及转化前景

### 4.1. USP7 抑制剂的化学分类与作用机制

USP7 抑制剂按照与靶点的结合方式可分为三大类:

1) 不可逆共价抑制剂。代表性化合物包括噻吩(thiophene)、噻唑(thiazole)及四氢吡啶(tetrahydroacridine)衍生物, 以及 FT827 和 XL177A 等。这类抑制剂通过与催化中心 Cys223 形成共价键, 不可逆地灭活 USP7 的去泛素化活性[2] [35]; 2) 可逆非共价抑制剂。包括 2-氨基吡啶、嘧啶酮(pyrimidinone)、咪唑并吡啶、7-吡啶基-2,3-二氢苯并咪唑及四氢喹啉双芳基衍生物等。这类抑制剂通过可逆结合催化位点或变构位点抑制 USP7 活性[2] [36]; 3) 变构抑制剂。USP7 变构抑制剂能够结合于催化结构域之外, 通过抑制 USP7 对 MDM2 蛋白的稳定作用, 导致 p53 和 p21 蛋白积累, 赋予肿瘤细胞对 DNA 损伤的超敏感性[37]。如 USP7-797 作为高效非共价活性位点抑制剂(IC<sub>50</sub>=0.44 nM), 对野生型和突变型 p53 肿瘤细胞均有效。

### 4.2. 选择性与脱靶效应

USP7 抑制剂开发面临的核心挑战在于选择性与脱靶效应[38] [39]。USP7 的底物谱极为广泛, 涵盖 p53、MDM2、Foxp3、PTEN 等多种在不同组织中发挥关键功能的蛋白, 催化位点抑制剂不可避免地干扰多条关键信号通路, 尤其是细胞死亡、染色质调控及 DNA 损伤应答等功能[40]。这一固有局限严重制约了其作为抗炎药物的临床转化, 也是迄今尚无 USP7 抑制剂进入临床试验的重要原因[38]。

### 4.3. 下一代策略: PROTAC 与靶向递送

下一代靶向 USP7 策略主要包括三个方向: 1) 基于 PROTAC 的 USP7 降解策略。蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)通过双功能分子招募 E3 连接酶实现 USP7 的选择性降解[41], 具有催化机制(亚化学计量即可有效降解)和消除支架功能等优势, 如 CST967 已被报道为首个 USP7 降解剂[38]; 2) DUBTAC 技术。USP7 不仅是 PROTAC 降解的靶标, 还可作为去泛素化酶靶向嵌合体(DUBTAC)技术中被招募的去泛素化酶, 反向利用 USP7 作为被招募的去泛素化酶, 通过稳定特定目的蛋白实现治疗目的[42]; 3) 组织特异性靶向递送。鉴于 USP7 功能的组织和细胞类型依赖性, 借助纳米载体或抗体偶联药物等将抑制剂精确递送至靶组织(如发炎关节、肠道黏膜), 有助于克服 USP7 功能的细胞类型依赖性并减少全身脱靶效应[39] [43]。

## 5. 总结与展望

本文系统梳理了 USP7 在炎症性肠病、脓毒症急性肺损伤、心血管炎症、骨关节炎、急性胰腺炎、过敏性炎症及其他炎症相关疾病中的研究进展, 揭示了 USP7 作为连接泛素化修饰与炎症信号转导的核心节点, 在多种炎症性疾病中发挥重要的调控作用。USP7 主要通过以下机制参与炎症调控: 1) 通过去泛素化增强 NF- $\kappa$ B、TRAF6、PDK1 等蛋白的稳定性, 激活 AKT/NF- $\kappa$ B 及 Toll 样受体通路, 促进促炎因子释放; 2) 去泛素化稳定 NOX4、PKM2 等蛋白, 调控氧化应激与巨噬细胞代谢重编程; 3) 调控 NLRP3 炎症小体活化及 ASC 寡聚化, 促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟与分泌; 4) 调节 Foxp3 稳定性影响 Treg 功能, 或在 Th2 分化中发挥表观遗传调控作用。值得注意的是, USP7 在炎症性肠病中呈现双向调控作用, 兼具

促炎与抗炎双重功能, 提示其作用可能具有细胞类型依赖性和微环境特异性。

多种 USP7 小分子抑制剂已在动物模型中展现抗炎潜力, 初步验证了 USP7 作为抗炎治疗靶点的可行性。然而, USP7 在炎症微环境中的特异性底物谱仍有待明确, 现有抑制剂的选择性、药代动力学特性及长期应用安全性仍是制约其临床转化的主要因素[44]。未来的研究需系统解析不同疾病状态下 USP7 的底物类别与细胞特异性功能, 开发具有更高选择性与安全性的靶向抑制剂, 并开展系统的临床前安全性评价, 以推动靶向 USP7 的抗炎策略从基础研究向临床应用转化。

## 参考文献

- [1] Wang, L., Zhang, Y., Yu, T. and Wu, H. (2024) The Role and Mechanism of Deubiquitinase USP7 in Tumor-Associated Inflammation. *Biomedicines*, **12**, Article 2734. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12122734>
- [2] El-Hamaky, A.A., El-Hamamsy, M.H., El-Moselhy, T.F., Sharafeldin, N. and Tawfik, H.O. (2025) Therapeutic Targeting of Ubiquitin-Specific Protease 7 (USP7): Mechanistic Insights, Dysregulation, and Advances in Drug Discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **296**, Article 117872. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117872>
- [3] Rougé, L., Bainbridge, T.W., Kwok, M., Tong, R., Di Lello, P., Wertz, I.E., et al. (2016) Molecular Understanding of USP7 Substrate Recognition and C-Terminal Activation. *Structure*, **24**, 1335-1345. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.05.020>
- [4] Guo, N., Wang, B., Zhang, Y., Kang, H., Nie, H., Feng, M., et al. (2024) USP7 as an Emerging Therapeutic Target: A Key Regulator of Protein Homeostasis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **263**, Article 130309. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130309>
- [5] Gros, B. and Kaplan, G.G. (2023) Ulcerative Colitis in Adults: A review. *JAMA*, **330**, 951-965. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.15389>
- [6] Xu, W., Hua, Z., Wang, Y., Tang, W., Ge, W., Chen, Y., et al. (2025) Redox-Induced Stabilization of AMBRA1 by USP7 Promotes Intestinal Oxidative Stress and Colitis through Antagonizing DUB3-Mediated NRF2 Deubiquitination. *Advanced Science*, **12**, e2411320. <https://doi.org/10.1002/advs.202411320>
- [7] Zhao, Y., Huang, L., Qin, W., Zhang, B., Yang, Y., Chen, X., et al. (2026) Dual Covalent Targeting of STING Cysteines 292/309 Disrupts Functional Oligomerization and Enables Potent Antagonist Development. *Advanced Science*, **24**, e22764. <https://doi.org/10.1002/advs.202522764>
- [8] Zhu, Y., Guo, Y., Guo, P., Zhang, J., He, Y., Xia, Y., et al. (2025) Estrogen Receptor  $\beta$  Activation Alleviates Inflammatory Bowel Disease by Suppressing NLRP3-Dependent  $\text{IL-1}\beta$  Production in Macrophages via Downregulation of Intracellular Calcium Level. *Journal of Advanced Research*, **71**, 571-584. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.06.004>
- [9] Palazón-Riquelme, P., Worboys, J.D., Green, J., Valera, A., Martín-Sánchez, F., Pellegrini, C., et al. (2018) USP7 and USP47 Deubiquitinases Regulate NLRP3 Inflammasome Activation. *EMBO reports*, **19**, e44766. <https://doi.org/10.15252/embr.201744766>
- [10] van Loosdregt, J., Fleskens, V., Fu, J., Brenkman, A.B., Bekker, C.P.J., Pals, C.E.G.M., et al. (2013) Stabilization of the Transcription Factor Foxp3 by the Deubiquitinase USP7 Increases Treg-Cell-Suppressive Capacity. *Immunity*, **39**, 259-271. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.05.018>
- [11] Lu, Y., Kim, N., Jiang, Y., Zhang, H., Zheng, D., Zhu, F., et al. (2018) Cambogin Suppresses Dextran Sulphate Sodium-induced Colitis by Enhancing Treg Cell Stability and Function. *British Journal of Pharmacology*, **175**, 1085-1099. <https://doi.org/10.1111/bph.14150>
- [12] Xu, H., Wang, Q., Fan, J., et al. (2025) Deubiquitinase USP7 Regulates Neutrophil Extracellular Trap Formation and Inflammation in Lipopolysaccharide-Treated Mice through ICAM-1 Expression. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, e70133.
- [13] Liu, Z., Shi, X., Ke, T., Yan, Z., Xiong, L. and Tang, F. (2025) USP7 Promotes Endothelial Activation to Aggravate Sepsis-Induced Acute Lung Injury through Pdk1/Akt/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02481-1>
- [14] Zhao, X., Ji, F., Li, H., Zhu, H., Zhao, Z., Ling, J., et al. (2020) P22077 Inhibits LPS-Induced Inflammatory Response by Promoting K48-Linked Ubiquitination and Degradation of Traf6. *Aging*, **12**, 10969-10982. <https://doi.org/10.18632/aging.103309>
- [15] Xiang, Z., Lu, X. and Zhang, L. (2025) TGFBR2 Accelerates the Oxidative Stress and Inflammation in Septic Acute Lung Injury via Mettl14-Mediated M6a Modification or Usp7-Regulated Deubiquitination. *Shock*. [https://journals.lww.com/shockjournal/abstract/9900/tefbr2\\_accelerates\\_the\\_oxidative\\_stress\\_and.768.aspx](https://journals.lww.com/shockjournal/abstract/9900/tefbr2_accelerates_the_oxidative_stress_and.768.aspx)

- [16] Colleran, A., Collins, P.E., O'Carroll, C., Ahmed, A., Mao, X., McManus, B., *et al.* (2013) Deubiquitination of Nf-Kb by Ubiquitin-Specific Protease-7 Promotes Transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 618-623. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208446110>
- [17] Qian, G., Wang, Y., Yao, H., Zhang, Z., Wang, W., Xu, L., *et al.* (2025) Involvement of USP7 in Aggravating Kawasaki Disease by Promoting TGF $\beta$ 2 Signaling Mediated Endothelial-Mesenchymal Transition and Coronary Artery Remodeling. *International Immunopharmacology*, **146**, Article 113823. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113823>
- [18] Gong, X., Li, Y., He, Y. and Zhou, F. (2022) USP7-SOX9-miR-96-5p-NLRP3 Network Regulates Myocardial Injury and Cardiomyocyte Pyroptosis in Sepsis. *Human Gene Therapy*, **33**, 1073-1090.
- [19] Gu, Y., Ren, K., Wang, Y., Wang, S., Yu, X., Xu, L., *et al.* (2022) Administration of USP7 Inhibitor P22077 Inhibited Cardiac Hypertrophy and Remodeling in Ang II-Induced Hypertensive Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1021361. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1021361>
- [20] Xue, Q., Yang, D., Zhang, J., Gan, P., Lin, C., Lu, Y., *et al.* (2020) USP7, Negatively Regulated by miR-409-5p, Aggravates Hypoxia-Induced Cardiomyocyte Injury. *APMIS*, **129**, 152-162. <https://doi.org/10.1111/apm.13100>
- [21] Zhang, Y. and Zhang, Y. (2024) Knockdown of USP7 Alleviates Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice by Regulating EZH2 Expression. *Open Life Sciences*, **19**, Article 20220929. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0929>
- [22] Yuan, Z., Chen, G., Li, Y., Zhao, Z. and Zhang, H. (2025) Deubiquitinating Enzymes in Osteoarthritis: From Mechanisms to Therapeutic. *Orthopedic Reviews*, **17**, Article No. 144733. <https://doi.org/10.52965/001c.144733>
- [23] Liu, G., Liu, Q., Yan, B., Zhu, Z. and Xu, Y. (2021) USP7 Inhibition Alleviates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Injury in Chondrocytes via Inhibiting NOX4/NLRP3 Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 617270. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.617270>
- [24] Zhou, F., Wang, Z., Li, H., Wang, D., Wu, Z., Bai, F., *et al.* (2025) USP7 Inhibition Promotes Early Osseointegration in Senile Osteoporotic Mice. *Journal of Dental Research*, **104**, 86-96. <https://doi.org/10.1177/00220345241288570>
- [25] Trikudanathan, G., Yazici, C., Evans Phillips, A. and Forsmark, C.E. (2024) Diagnosis and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, **167**, 673-688. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.052>
- [26] Peng, F. and Deng, X. (2025) Ubiquitin-Specific Protease 7 Exacerbates Acute Pancreatitis Progression by Enhancing ATF4-Mediated Autophagy. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, **61**, 320-330. <https://doi.org/10.1007/s11626-024-01009-8>
- [27] Wu, Y., Yao, X., Yu, Q., Yan, Q., Huang, X., Ke, H., *et al.* (2025) Ubiquitin-Specific Protease 7 Regulates Macrophage Polarization via Pyruvate Kinase M2-Mediated Metabolic Reprogramming in Severe Acute Pancreatitis. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 764. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-08081-2>
- [28] Kumagai, J., Kiuchi, M., Kokubo, K., Yagyu, H., Nemoto, M., Tsuji, K., *et al.* (2023) The USP7-STAT3-Granzyme-Par-1 Axis Regulates Allergic Inflammation by Promoting Differentiation of IL-5-Producing Th2 Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **120**, e2302903120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2302903120>
- [29] Liu, J., Liu, Z., Geng, X., Wu, Y., Mo, L., Liao, Y., *et al.* (2026) KDM5A: A Master Epigenetic Regulator of Th2 Immunity and Allergic Disease Pathogenesis. *Immunology*, **177**, 467-480. <https://doi.org/10.1111/imm.70061>
- [30] Wang, Y., Mu, H., Yang, B., Yang, C., Dong, W. and Wang, J. (2025) USP7-A Novel Target for Controlling Periodontal Inflammation through Modulation of Macrophage Polarization. *Immunology Letters*, **273**, Article 106981. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2025.106981>
- [31] Zhu, Y., Zong, M., Hu, L., Wan, J., Zong, L. and Xu, J. (2025) USP7 Deficiency Promotes Diabetic Wound Healing by Repressing Gata3-Mediated Pro-Inflammatory Macrophage Polarization. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **599**, Article 112489. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2025.112489>
- [32] Aihemaiti, S., Wei, K., Abulimiti, D., Kan, Y., Zhang, Z., Tao, S., *et al.* (2026) USP7 Inhibition Promotes Wound Healing by Suppressing M1 Macrophage Polarization via NF- $\kappa$ B/MAPK Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **168**, Article 115791. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115791>
- [33] Yan, Q., Fang, Q., Chen, Z., Chen, L. and Du, J. (2025) RNF2 Modulates Lipid Metabolism and Inflammation in Alcohol-Associated Liver Disease by Interacting with USP7. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 3306-3323. <https://doi.org/10.7150/ijbs.111290>
- [34] Park, J., Lim, K. and Baek, K. (2015) Annexin-1 Regulated by HAUSP Is Essential for UV-Induced Damage Response. *Cell Death & Disease*, **6**, e1654-e1654. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.32>
- [35] Chen, C., Song, J., Wang, J., Xu, C., Chen, C., Gu, W., *et al.* (2017) Synthesis and Biological Evaluation of Thiazole Derivatives as Novel USP7 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**, 845-849. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.01.018>
- [36] O'Dowd, C.R., Helm, M.D., Rountree, J.S.S., Flasz, J.T., Arkoudis, E., Miel, H., *et al.* (2018) Identification and Structure-Guided Development of Pyrimidinone Based USP7 Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **9**, 238-243.

- <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00512>
- [37] Gavory, G., O'Dowd, C.R., Helm, M.D., Flasz, J., Arkoudis, E., Dossang, A., *et al.* (2018) Discovery and Characterization of Highly Potent and Selective Allosteric USP7 Inhibitors. *Nature Chemical Biology*, **14**, 118-125. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2528>
- [38] Song, Y., Ren, X., Xiong, J., Wang, W., Zhao, Q., Chang, J., *et al.* (2025) Ubiquitin-Specific Protease 7 (USP7) as a Promising Therapeutic Target for Drug Discovery: From Mechanisms to Therapies. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 7914-7931. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c00102>
- [39] Khamjan, N.A. (2025) Targeting Deubiquitinating Enzymes in Cancer: Navigating Context-Dependence for Precision Medicine. *Oncologie*, **28**, 33-57. <https://doi.org/10.1515/oncologie-2025-0359>
- [40] Mitxitorena, I., Somma, D., Mitchell, J.P., Lepistö, M., Tyrchan, C., Smith, E.L., *et al.* (2020) The Deubiquitinase USP7 Uses a Distinct Ubiquitin-Like Domain to Deubiquitinate NF- $\kappa$ B Subunits. *Journal of Biological Chemistry*, **295**, 11754-11763. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra120.014113>
- [41] Shi, J., Wang, L., Zeng, X., Xie, C., Meng, Z., Campbell, A., *et al.* (2024) Precision-Engineered PROTACs Minimize Off-Tissue Effects in Cancer Therapy. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **11**, Article ID: 1505255. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1505255>
- [42] Bhole, R.P., Labhade, S. and Gurav, S.S. (2025) Conquering PROTAC Molecular Design and Drugability. *Bioanalysis*, **17**, 455-470. <https://doi.org/10.1080/17576180.2025.2481021>
- [43] Zhou, G., Tan, J., Zhang, P., Zhou, Z., Zhang, L. and Zhang, Z. (2025) Mechanistic Insights and Therapeutic Potentials of Ubiquitin-Proteasome System in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Proliferation*, **58**, e70050. <https://doi.org/10.1111/cpr.70050>
- [44] 于万晴, 陈超, 杨亚玺, 等. 靶向泛素特异性蛋白酶 7 的药物研究进展[J]. *药学学报*, 2025, 60(8): 2453-2465.